Paryż 1972

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1972 N°

58

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

M. SUSINI Jacques, Robert, Paul
né le 19-06-1945
à SAINT-SÉBASTIEN (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le : 1972

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE

PRÉSIDENT : **M. CI. LAROCHE,** PROFESSEUR

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

M. SUSINI Jacques, Robert, Paul
né le 19-06-1945
à SAINT-SÉBASTIEN (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le : 1972

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE

PRÉSIDENT : **M. Cl. LAROCHE,** PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

qu'ils veuillent trouver ici
l'expression de ma reconnaissance
et de mon affection.

A ma femme

avec toute ma tendresse.

A ma fille

A mes beaux-parents

avec mes plus affectueux
sentiments.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552726_0011

A Mr le Professeur Claude LAROCHE

Professeur à la Faculté de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
de présider cette thèse.

A Mr le Docteur R. ABELANET

Professeur Agrégé d'Anatomie
Pathologique à la Faculté de
Médecine de Paris.
Biologiste des Hôpitaux.

Envers qui nous sommes très
reconnaissants pour l'aide et les
conseils qu'il nous a donnés.

A Mr le Docteur R. DEPIERRE

Ancien Chef de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Paul Brousse
(Villejuif).

Qui nous a donné l'orientation
de ce travail.

A Mr le Docteur P. FERRAND

Médecin Chef du Centre Départemental
de Pneumophtisiologie du Cher.

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.

En témoignage de notre gratitude.

E T U D E C L I N I Q U E

En 1958, ROSEN, CASTLEMAN et LIEBOW faisaient la première publication, à partir de vingt-sept observations, sur la protéinose alvéolaire. Depuis, deux cents observations environ ont été publiées.

Cette maladie réalise une entité anatomo-clinique caractérisée :

- par une accumulation, dans les cavités alvéolaires, d'une substance anormale plus ou moins granuleuse, de nature protéique, P.A.S. positif, avec une absence d'altération notable des structures broncho-pulmonaires, tout du moins au début de la maladie.

- et par une dyspnée d'effort s'aggravant progressivement, ainsi que les troubles de l'hématose, secondaires à un trouble de la diffusion et à une restriction ventilatoire.

Le diagnostic de certitude est actuellement fait par l'étude histopathologique d'un fragment de parenchyme pulmonaire, prélevé par biopsie, permettant l'observation des aspects caractéristiques de la maladie. Mais il semble qu'un examen détaillé de l'expectoration puisse suffir à faire le diagnostic de certitude en retrouvant les affinités tinctoriales particulières de la substance intra-alvéolaire.

Ne connaissant pas avec exactitude les mécanismes de formation et de dépôt de cette substance accumulée dans les alvéoles, il est difficile de trouver un traitement spécifique et, actuellement, il est essentiellement symptomatique.

Après une étude clinique et anatomo-pathologique, ce travail insistera surtout sur les moyens diagnostics et thérapeutiques de la protéinose alvéolaire.

E T U D E C L I N I Q U E

Le début de la maladie est asymptomatique sur le plan clinique et bien souvent le diagnostic n'est envisagé qu'à une phase avancée de l'évolution. Parfois, on peut être amené à voir le malade au décours d'une affection pulmonaire qui peut être récidivante. Mais le plus souvent, le premier signe à apparaître est une dyspnée d'effort isolée dont l'intensité va croissante et qui au début cède à l'oxygénothérapie. Cette dyspnée d'effort est secondaire au remplissage progressif des alvéoles par la "substance protéinacée". Elle est parfois accompagnée d'un amaigrissement avec anorexie et d'une asthénie. Elle peut être très importante, empêchant le sujet d'effectuer les gestes habituels de la vie quotidienne.

Une toux peu productive lui est en général associée, ramenant une expectoration blanc jaunâtre, en règle non purulente, sauf en cas de surinfection. Les hémoptysies sont exceptionnelles.

Dans certaines observations, on note l'existence de douleurs thoraciques uni ou bilatérales d'intensité variable, exacerbées par la toux.

Enfin, à un stade avancé, il peut exister un hippocratisme digital ou une cyanose qui sont fonction de l'encombrement alvéolaire.

On notera une température normale en l'absence de surinfection.

L'examen clinique est très pauvre, surtout au début. Ce n'est qu'à un stade relativement avancé que l'on peut noter une diminution du murmure vésiculaire ou quelques râles épars, parfois une petite matité. L'auscultation cardiaque est normale ainsi que le reste de l'examen.

L'électrocardiogramme est normal mais fréquence d'un axe droit. Dans certaines observations, on a noté en fin d'évolution des signes de surcharge droite.

L'examen radiologique revêt une grande importance. En effet, les signes radiologiques sont les premiers à apparaître et de nombreuses fois le diagnostic a pu être envisagé après une radiographie pulmonaire systématique. Sur le cliché standard, on note l'existence d'une atteinte diffuse, faite d'opacités fines, micronodulaires, duveteuses, débutant en général aux bases et autour des hiles, réalisant des images symétriques en "ailes de papillon". Ces foyers sont souvent confluents dans les régions paracardiaques et deviennent alors très denses. Les sommets sont en général libres, mais peuvent être atteints par le processus pathologique en fin d'évolution. Il faut noter l'absence d'adénopathies médiastinales, de calcifications et d'images pleurales. Enfin, la silhouette cardiaque est normale.

Les tomographies pulmonaires apportent peu de renseignements complémentaires, et ne font que préciser le siège parahilaire des opacités.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un trouble restrictif de la ventilation avec une diminution du volume courant, du volume résiduel et de la capacité vitale (50 à 80 % des valeurs théoriques). Par contre, les débits restent relativement normaux (en particulier la V.E.M.S.). Ceci s'explique par la mise hors circuit d'un certain nombre d'alvéoles encombrés par la substance protéinacée. A côté de ce syndrôme restrictif, il existe un bloc alvéolocapillaire entraînant une désaturation du sang artériel systémique au repos ou à l'effort, cette désaturation étant corrigée par l'inhalation d'oxygène pur ; il n'y a pas d'hypercapmie. Mais à un stade avancé de l'évolution, la saturation oxyhémoglobinique reste incomplète malgré l'inhalation d'oxygène pur : il semble donc qu'à côté du bloc alvéolocapillaire, il y ait un effet shunt au niveau des parois des alvéoles bourrés de substance protéinacée mais non ventilés. De plus, la protéinose semble bien entraîner un trouble réel de la diffusion en rapport avec des modifications de la barrière air-sang ainsi qu'en témoigne la mesure de la diffusion, par la méthode à l'oxygène ou à l'oxyde de carbone, qui s'est montrée nettement anormale dans les observations rapportées par DEPIERRE et par LARSON.

Les résultats du cathétérisme cardiaque sont variables suivant les différents auteurs ; soit normaux, soit qu'il existe une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, mais celle-ci est en règle, modérée.
En général, le débit cardiaque est augmenté.

Les examens de laboratoire montrent :

- un taux de globules rouges normal, mais il peut exister une polyglobulie réactionnelle,
- un taux de leucocytes normal, sauf en cas de surinfection,
- un taux d'hémoglobine légèrement supérieur à la normale,
- une vitesse de sédimentation normale ou abaissée,
- une conservation du taux des protéines avec un rapport albumine/globuline normal,
- un taux des lipides normal (certains auteurs ont noté la présence d'une hyperlipidémie),
- l'électrophorèse des protéines peut mettre en évidence une légère augmentation des Alpha 2 et parfois des Gamma globulines ; à l'immunoélectrophorèse, augmentation des Beta et surtout des Beta 2 M.

- enfin, certains auteurs dont RAMIREZ-RIVIERA insistent sur l'importance et la constance de l'élévation de la lacticodeshydrogénase sérique dont les variations sont fidèles aux différentes phases évolutives de la maladie.

E T U D E A N A T O M O - P A T H O L O G I Q U E

ETUDE MACROSCOPIQUE.

A LA THORACOTOMIE :

La plèvre est en général libre et lisse. On a pu cependant noter dans certains cas, des adhérences pleurales (à la suite d'une longue évolution). Le poumon est ferme et élastique à la palpation "Induration élastique". Il a perdu sa crépitation habituelle.

Les poumons sont de couleur beige rosé avec un aspect marbré très particulier. Il existe une dissémination d'infiltrations nodulaires, formant de petites taches grises jaunâtres ou jaunes d'un diamètre d'environ deux millimètres, pouvant confluer en zones indurées, saillantes, atteignant jusqu'à deux centimètres de diamètre. Cette dissémination est retrouvée à la coupe des fragments biopsiques qui laissent sourdre un liquide d'apparence laiteuse ou huileuse.

A noter : l'absence d'adénopathies médiastinales.

A L'AUTOPSIE :

Les poumons sont lourds et d'un poids en règle supérieure à deux kilos. Ils sont denses et coulent lorsqu'ils sont placés dans l'eau.

A la section : homogénéisation presque totale du parenchyme. Cette homogénéisation rose saumon présente, par endroits, des zones de densification sous forme de petits foyers nodulaires ou de larges zones confluentes gris blanchâtre ou jaunâtre.

Par endroits, ces nodules transparaissent sous le feyer pleural. On peut observer aussi des lésions contingentes : zones d'emphysème essentiellement et prédominantes aux sommets. Enfin, la plèvre peut être libre ou le siège de quelques adhérences et cela dans les cas ayant évolué pendant plusieurs années.

ETUDE MICROSCOPIQUE.

La protéinose alvéolaire est donc caractérisée, d'une part, par la présence dans les alvéoles d'une substance homogène, amorphe, pauci ou acellulaire, P.A.S. positif et, d'autre part, par l'intégrité relative des structures alvéolaires et vasculaires.

A - LA SUBSTANCE INTRA-ALVEOLAIRE.-

Elle existe donc dans de nombreux alvéoles et se présente en règle toujours de la même façon : sous la forme d'une substance amorphe avec un aspect finement granuleux "floculaire". Certains alvéoles sont complètement envahis par la substance, d'autres partiellement seulement et alors le reste de l'alvéole est rempli de cellules ou de débris cellulaires variés.

A côté de cette substance "floculaire", hétérogène, il existe par endroits des "corpuscules" ou "amas" arrondis ou ovalaires (de trente à soixante-dix microns de diamètre) de structure plus dense, d'aspect un peu feuilleté, on les a appelé les corps "lamellés".

Les affinités tinctoriales de la "substance floculaire" et des "corps lamellés" sont différentes ; en effet, la première présente une eosinophilie intense, une absence de safranophilie, une coloration rouge vif par les méthodes trichromiques ou le Bleu d'aniline, tandis que les "corps lamellés" présentent une coloration marquée par le Vert lumière et parfois une coloration bleue par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory.

Il peut s'associer à ces aspects caractéristiques, en périphérie des foyers de protéinose, une alvéolite à cellules spumeuses. Il a été montré que les vacuoles cytoplasmatiques qui donnent à ces cellules leur aspect spumeux correspondent bien à des lipides se colorant par le Soudan III, l'huile rouge, le noir Soudan B et le bleu Nil.

Il faut noter aussi que le réticulum cytoplasmique, de ces lipophages, se colore par le P.A.S. (DELARUE J., GANTER P., ABELANET R.)

B - LES SEPTA ALVEOLAIRES.-

Il existe une intégralité relative des parois alvéolaires (deuxième élément caractéristique de la protéinose alvéolaire). En effet, pas de destruction des fibres élastiques et réticuliniques, pas d'hyperplasie de ces mêmes fibres, pas d'infiltrations inflammatoires, pas de cellules lymphocytaires, ni plasmocytaires dans les septa , pas d'anomalies au niveau des bronchioles ni au niveau des systèmes vasculaires pulmonaires.

Un examen plus attentif des septa peut malgré tout mettre en évidence certaines modifications :

- le développement d'une fibrose ; mais celle-ci semble dûe à la prolongation de l'évolution : en effet, FRAIMOW constate l'absence de fibrose dans une première biopsie faite chez un malade suivi pendant plusieurs années.

- des modifications, au niveau des cellules qui tapissent les septa , surtout au niveau des alvéoles incomplètement envahis, (dans les alvéoles complètement envahis, les cellules sont le plus souvent aplaties). Ces cellules du revêtement alvéolaire peuvent être volumineuses, congestives, pédiculées ou en état de desquamation. Dans certaines on peut apercevoir des mitoses ou des cellules binuclées.

- le capillaire alvéolaire peut être congestif avec un revêtement endothélial turgescent.

ETUDE ULTRA-STRUCTURALE.

A - LA SUBSTANCE INTRA-ALVEOLAIRE.-

Elle confirme l'hétérogénéité du contenu alvéolaire : celui-ci varie en fonction de l'endroit examiné, à la périphérie de la lésion : une alvéolite séro-fibrineuse, macrophagique et un peu desquamative, au centre de la lésion, l'alvéolite lipoprotéique typique.

1 - A la périphérie :

Différents types d'éléments :

- une substance osmiophile, finement granuleuse.
- des faisceaux filamenteux denses de fibrine.
- des pneumocytes granuleux.
- des macrophages nombreux avec un système golgien développé et un cytoplasme contenant de nombreuses vésicules lipidiques et des résidus cataboliques de type corps denses hétérogènes.

Il faut noter que les macrophages ou les pneumocytes granuleux peuvent présenter des lésions cytoplasmiques :

- ruptures de membranes,
- vacuoles d'allure nécrotique,
- fragmentation vésiculaire,
- dilatation du réticulum,
- tuméfaction des mitochondries,
- enroulement des membranes lisses à disposition plus ou moins concentrique.

2 - Au centre :

L'alvéole est presque entièrement envahi par une multitude de corps figurés réalisant l'alvéolite lipoprotéique. Ces "corps figurés" sont formés de différents éléments : de gouttelettes lipidiques, de corps myéliniques, de lipopigments, de cristaux d'acides gras ou de cholestérol aux extrémités effilées, d'inclusions feuilletées et de formations membranaires rondes ou ovalaires, isolées ou conglomérées, plus ou moins denses aux électrons, et dont certaines correspondent aux "corps lamellés".

Il existe d'autres formations, résultant de l'entassement de structures multilamellaires de vingt à trente angströms de période, et qui correspondent aux "corps denses".

Tous ces corps figurés résultent du fractionnement cellulaire, puis de la désintégration et de la transformation des débris cellulaires. On a pu constater au centre de la lésion, des pneumocytes libres dont la présence indique une desquamation permanente de l'épithélium alvéolaire. Cette desquamation est le plus souvent la conséquence des modifications de structure qui frappent le revêtement alvéolaire, que sa cause. Ces modifications, qui sont de type involutif, traduisent l'inhibition des activités métaboliques qui semble responsable de la desquamation du revêtement alvéolaire. Ce dernier est en continuelle desquamation et régénération mais la fréquence des remaniements cytoplasmiques des cellules régénératives, la rareté des pneumocytes granuleux, montrent que les conditions du milieu sont aussi défavorables pour la maturation cellulaire que pour le maintien d'un métabolisme favorable.

Au total, cette accumulation de débris nécrotiques sous-entend un trouble de l'évacuation et rend encore plus défavorable les conditions dans lesquelles se font les échanges métaboliques.

B - LES SEPTA ALVEOLAIRES.-

L'aspect est ici aussi différent selon que l'on observe la périphérie ou le centre du foyer de protéinose.

1 - A la périphérie :

Le revêtement est surtout fait de pneumocytes granuleux avec quelques pneumocytes membraneux dont la structure semble normale ou légèrement modifiée, avec diminution de l'activité de pinocytose. Au pourtour des foyers lésionnels, ils disparaissent presque totalement, sans doute en raison de la lenteur de leur turn-over.

2 - Au centre :

En cet endroit, niveau des zones d'alvéolites lipoprotéiques, les septa ne sont tapissés que de pneumocytes granuleux identiques à ceux de la périphérie et de cellules indifférenciées. Ces cellules ont les mêmes caractères d'indifférenciation que les cellules de régénération épithéliale. Certaines se transforment en pneumocytes granuleux par acquisition et multiplication de corps lamellaires et par le développement de microvillosités apicales.

Ces cellules indifférenciées et les pneumocytes granuleux présentent des signes d'involution cataboliques :

- altérations nécrotiques au niveau des mitochondries;
- fragmentation du système golgien;
- foyer de nécrose vacuolaire de type autophogique détruisant le cytoplasme.

Il faut noter que quelques cellules contiennent des amas de formations semi-circulaires constituées de lamelles séparées d'espaces clairs de vingt à trente angströms semblables aux "corps denses" retrouvés dans l'alvéole.

Mais, quelle que soit l'intensité de l'atteinte du revêtement épithélial, la cloison alvéolaire parait longtemps normale. L'examen attentif, à la périphéeie des foyers de protéinose alvéolaire, a montré l'existence de lésions constantes des capillaires septaux, qui sont dilatés avec un épaississement de la paroi par multiplication des cellules endothéliales. Il peut exister d'autres remaniements pariétaux, mais ils sont plus rares.

ETUDE HISTOCHIMIQUE DE LA SUBSTANCE INTRA - ALVEOLAIRE

Elle est essentiellement formée de deux fractions : glucidique et protéique mais aussi d'une fraction lipidique.

Fraction glucidique :

C'est l'élément le plus facile à mettre en évidence.

Elle est représentée par une substance riche en radicaux vic-glycol. Sa coloration par la technique de Hotckiss Mac Manus montre qu'elle est fortement P.A.S. positif et ceci constitue un élément indispensable au diagnostic. Il faut noter que la réaction P.A.S. positif persiste après l'action de l'amylase. Pour la plupart des auteurs, il n'y a pas de réactions métachromatiques au Bleu de Toluidine (sauf pour ROSEN et OKA) et cette fraction glucidique, n'est pratiquement pas colorée par le Bleu Alcian et ne présente pas d'affinité nette pour le muci-carmin. Cette fraction glucidique n'est constituée ni de glucose, ni de lactose, ni de glycogène, au total, elle est de caractéristique neutre.

Fraction protédique :

Paradoxalement la moins étudiée sur le plan histo-chimique.

La réaction de Millon est positive, traduisant la présence de résidus tyrosine. On a pu mettre en évidence d'autres acides aminés :

- Tryptophane,
- Lysine,

et des radicaux :

- NH_2,
- SH,
- SS caractéristiques des protéines

(DEPIERRE - ABELANET - GANTER - CHOMETTE - DELARUE).

Par ailleurs, mise en évidence de groupe carboxylique et d'Histidine.

Fraction lipidique :

Elle est surtout trouvée dans les alvéoles périphériques, à contenu cellulaire important ; on la trouve aussi dans la substance granuleuse, par contre, elle est absente dans les corpuscules arrondis hyalins. Il s'agit essentiellement d'acides gras. On peut remarquer sur les coupes pratiquées après congélation et colorées par le sulfate de Bleu de Nil aqueux, la présence de nombreux cristaux allongés, plats, de longueur variable et rarement superposés, en paquets d'épingles. Il sont plus abondants après chromisation et présentent par ailleurs, une biréfringence en lumière polarisée en règle sans croix de polarisation.

Ont été aussi mis en évidence :

- du cholestérol,
- des cholestérides,
- des triglycérides.

Il faut noter que fréquemment les cellules alvéolaires sont riches en acides ribo-nucléiques, mais on n'a pas trouvé de façon certaine, d'acides nulcéiques libres dans la substance intra-alvéolaire même.

Pour compléter cette étude histochimique il faut signaler que la substance n'est pas fluorescente en lumière ultra-violette, que les réactions histochimiques de la fibrine, de la substance amyloïde et du fer sont négatives.

Une étude chimique quantitative (MORETTI et COLL) a montré que la teneur en eau des poumons était peu modifiée (85 %) que la teneur en protides était légèrement augmentée : I7 % de la normale, mais que les teneurs en lipides et glucides étaient très élevées : respectivement I44 % et 29 % de la normale. Par ailleurs, la teneur en potassium était le double de la normale tandis que la teneur en sodium était diminuée.

L'étude histo-bactériologique est négative :

absence de germes

d'éléments mycéliens

de pneumocystis carinii

dans la substance et les alvéoles avoisinantes.

Les divers ensemencements, en particulier sur milieu de Loewenstein sont eux aussi restés négatifs.

L'étude histoenzymologique pratiquée sur les cellules épithéliales et les cellules libérées dans la substance intra-alvéolaire a montré : une activité phosphatasique alcaline ou acide très supérieure à la normale. Au niveau des cellules du revêtement des alvéoles pathologiques on trouve une très forte activité pour les enzymes oxydatifs (cytochrome oxydase, succinodeshydrogénase) et pour les T.P.N.H. et D.P.N.H. diaphorases.

Au total, après cette étude, on peut conclure que la substance intra-alvéolaire est de nature essentiellement :

- glucidique et protidique, avec une présence importante de lipides.

Mais comme ces derniers sont de répartition irrégulière et prédominent en périphérie de la substance, là où sont de nombreuses cellules desquamées, des macrophages et des débris cellulaires, on peut suggérer qu'il s'agit plutôt d'un élément de surcharge d'origine cellulaire.

Mais cette étude ne permet pas de donner des indications sur la nature exacte des constituants de la substance intra-alvéolaire ni sur les liens structuraux qu'ils contractent. Il semble logique de penser qu'il s'agit d'un complexe à la fois muco et lipo protéique.

E V O L U T I O N E T P R O N O S T I C

L'évolution est très variable.

- Dans un tiers des cas environ, il y a guérison soit spontanée, soit après traitement. Alors l'amélioration est clinique avec disparition de la dyspnée ; radiologique avec retour à une image pulmonaire normale et histologique avec des biopsies pulmonaires négatives.

- Dans un second tiers, il semble y avoir stabilisation des signes cliniques et radiologiques, et l'évolution est marquée par quelques petites infections intercurrentes.

- Dans le dernier tiers des cas, l'évolution est fatale. En effet, il y a extension progressive du processus à tout le poumon. Les sujets meurent dans un tableau d'insuffisance respiratoire, avec à la radiographie une opacité pulmonaire s'étendant à la presque totalité des deux poumons. Mais le plus souvent (66 % des cas d'après ABELANET) l'issue fatale est accélérée par des surinfections pulmonaires ; les plus fréquentes sont des disséminations mycosiques qui viendront modifier l'aspect macroscopique des poumons. Ces surinfections mycosiques sont essentiellement la nocardiose et plus rarement les mucormycoses, aspergilloses et cryptococcoses.

D I A G N O S T I C P O S I T I F

En dehors des résultats de l'anatomopathologie, il n'est pas possible de faire le diagnostic de certitude.

La présence d'une dyspnée d'effort isolée, avec un examen clinique négatif contrastant avec des signes radiologiques importants, des examens biologiques sensiblement normaux mais avec une lacticodeshydrogénase élevée, peuvent faire suspecter le diagnostic et amener à faire certains examens en vue du diagnostic de protéinose alvéolaire.

Actuellement, le diagnostic de certitude est fait par l'examen histopathologique d'un fragment du parenchyme pulmonaire prélevé lors d'une biopsie. Mais cet examen est dangereux d'autant que les sujets ont déjà une fonction respiratoire diminuée. Il faut que l'indication soit bien posée, faire une couverture antibiotique avant l'intervention ainsi qu'une oxygénation intense pré et postopératoire. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont cherché un moyen diagnostique plus aisé.

La biopsie à l'aiguille a été préconisée, mais il existe un nombre important d'accidents et surtout le prélèvement est parfois insuffisant et un résultat négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Actuellement, des auteurs américains (CARLSON, MASON ; VIDONE, HOFFMAN) insistent sur l'importance de l'étude de l'expectoration.

. Macroscopiquement, elle est peu abondante, épaisse, jaunâtre.

. Microscopiquement on note :

- de grandes plages acellulaires, homogènes avec un matériel floculeux et granuleux. Ces plages sont éosinophiles mais non uniformément présentant des bandes de coloration plus foncée.

- de rares plages cellulaires essentiellement faites de quelques macrophages et de polynucléaires.

. Une étude comparative entre les expectorations de sujets atteints de protéinose alvéolaire et de sujets présentant une affection pulmonaire quelconque, a montré que la partie la moins claire des plages acellulaires correspondait au mucus produit dans toute affection pulmonaire entraînant une augmentation des sécrétions bronchiques.

. L'étude histochimique du matériel le plus coloré (rose foncé) des plages acellulaires présente les mêmes propriétés tinctoriales que celles retrouvées sur la substance protéinacée prélevée lors de biopsies pulmonaires de sujets présentant une protéinose alvéolaire. Ces plages floculeuses et granuleuses sont P.A.S. positif et le restent après digestion par une diastase. Elles ne sont pas colorées par le Vert Alcian et le Bleu Alcian. La coloration par le fer colloïdal (mise en évidence des mucopolysaccharides) est bleu pâle mais moins marquée que pour le mucus ; de plus, sur ces préparations colorées par le fer colloïdal, on note un aspect granuleux contrastant avec l'aspect fibrillaire du mucus.

VIDONE a étudié l'expectoration de 50 sujets atteints d'affections pulmonaires variées (tuberculose, bronchite chronique, emphysème, atélectasie, etc...) avec les mêmes colorants que ceux utilisés pour le diagnostic de la protéinose alvéolaire. Cette étude a montré :

- Présence de cellules inflammatoires plus nombreuses que dans la protéinose,
- Pas de corps laminés,
- Histiocytes vacuolés comme ceux que l'on peut trouver dans la protéinose,
- Réaction P.A.S. positif après et avant l'action par les diastases.

Donc, au total, résultats très proches de ceux de la protéinose.

Mais dans tous les 50 cas étudiés, les réactions au Vert Alcian, Bleu Alcian, Fuschine aldehyde PH = I,7 ont été positives alors qu'elles sont toujours négatives dans la protéinose alvéolaire.

Expectoration.	Protéinose alvéolaire.	Autres affections pulmonaires.
P.A.S.	+	+
Vert Alcian	-	+
Mucicarmin	-	+
Fuschine aldehyde PH = I,7	- jaune	+ rose
Fer colloïdal	Bleu clair ou vert clair avec zones roses	Bleu très foncé avec de très rares régions roses
Masson trichrome	Vert avec des particules oranges	Vert avec coloration d'autres éléments fonction de la maladie.

Donc, chez un sujet soupçonné d'être porteur d'une protéinose alvéolaire, ceci après confrontation de l'anamnèse des signes et de l'examen clinique, des examens biologiques, radiologiques et fonctionnels respiratoires, on peut proposer une étude de l'expectoration.

L'expectoration sera placée successivement dans une solution de formol à IO % puis dans une solution d'éthanol à 80 %. Si les colorations à l'hématoxyline éosine, le P.A.S. et le Vert Alcian sont en faveur de la protéinose, on complètera l'étude par les colorations suivantes : Bleu Alcian, Muci-carmin, Fuschine-aldehyde, pH = I,7, Fer colloïdal, et Masson Trichrome. Cette façon de procéder permettant de faire le diagnostic sans biopsie pulmonaire.

E T I O P A T H O G E N I E

Jusqu'à présent, les différents travaux et enquêtes de tout genre entrepris par de nombreux auteurs n'ont pas permis de préciser l'étiologie précise de cette affection. Cependant, ces recherches sont très importantes car il est vraisemblable que de leur solution dépendront nos possibilités thérapeutiques.

- Les premiers travaux ont voulu rapporter à la protéinose alvéolaire une origine virale, microbienne, ou fongique. En particulier, nombreux sont ceux qui ont essayé d'incriminer le pneumocystis-carinii responsable de la pneumonie interstitielle des prématurés, car cette dernière présente quelques ressemblances histologiques avec la protéinose. Mais, dans aucune étude histologique de poumons de sujets atteints de protéinose, on n'a pu retrouver des éléments pouvant ressembler aux kystes ou spores rencontrés dans les poumons de nourrissons atteints de pneumonie interstitielle. Cependant, certains auteurs dont : PLENK, en utilisant la réaction de fixation du complément, avec un antigène préparé à partir de pneumocystis-carinii, ont obtenu des résultats positifs (cinq résultats positifs sur dix malades). Mais PLENK lui-même fait remarquer que la majorité des malades atteints de protéinose alvéolaire ont reçu de nombreux antibiotiques à large spectre qui pourraient modifier la flore habituelle des voies respiratoires et en faire ainsi le lit d'un agent habituellement non pathogène (il faut noter qu'aucune culture ne s'est révélée positive).

- Une autre hypothèse a été retenue : c'est le rôle joué par certaines substances chimiques. En effet, un certain nombre de sujets atteints de protéinose alvéolaire ont été en contact, plus ou moins prolongé, de par leurs occupations professionnelles, avec des émanations de peinture, gaz toxiques (chlore, vapeurs d'essence, d'huile ou de kérosène), des insecticides. D'autres, étaient en présence de poussière de bois, surtout celle provenant du sciage ou de la fabrication des plaqués ou comprimés. Enfin, la silice a été incriminée en particulier par B. CORRIN et E. KING. En effet, en expérimentation sur l'animal, ils ont constaté que la silice augmentait la production des macrophages qui dégénéraient par la suite ; parallèlement ils notaient une augmentation des plages lipidiques et l'existence d'une fibrose interstitielle tout à fait différente des lésions rencontrées lors de la silicose (les mêmes lésions proches de la protéinose humaine ont été obtenues avec du quartz de cristaux égaux à ceux de la silice).

- HEPLESTON rapporte l'apparition d'une protéinose alvéolaire pulmonaire chez des rates ayant inhalé du quartz minusil (particules inférieures à cinq microns) ou du quartz de Dörentrop (particules inférieures à trois microns), et non de nodules silicotiques.

- Enfin, d'autres auteurs dont GOUGH, PAUWELLES en Angleterre et CHARBONNIER et COLL en France ont obtenu chez des lapins rendus hyperimmuns avec du sérum de cheval, à qui ils faisaient inhaler du quartz, des lésions pulmonaires identiques à celles rencontrées lors de la protéinose alvéolaire humaine.

Il semble donc que, dans certaines conditions, hyper-immunité, la silice puisse être la cause de la protéinose alvéolaire.

- On rapprochera de ces constatations expérimentales les observations faites par LAPLANE et COLL. au sujet de la protéinose alvéolaire chez l'enfant. En effet, dans huit cas de protéinose chez l'enfant ils ont noté l'existence d'un déficit immunitaire :

  - quatre alymphoplasies thymiques certaines;
  - deux probables;
  - et dans deux cas, une déficience en immuno-globulines. Mais ces résultats ne reflètent peut-être pas la réalité, car les autres observations ne mentionnent pas que ces études aient été faites.

- D'autres auteurs ont voulu rattacher la protéinose alvéolaire à un défaut de production ou à un défaut de constitution du surfactan.

- La découverte de l'existence du surfactan a été faite en 1929 par VON NEERGAARD à la suite de ses expériences sur les poumons de chats. Ses expériences l'amenèrent aux résultats suivants : le poumon rempli de liquide se distenderait sous le seul effet de ses fibres élastiques, tandis que, rempli de gaz, il se distenderait sous le double effet de ses fibres élastiques et de son film intra-alvéolaire ou "surfactan".

Les rechercles ultérieures devaient confirmer ces résultats et l'existence d'uns substance tensio-active, intra-alvéolaire. Les propriétés de cette substance, agent mouillant, étant de faire diminuer la tension superficielle entre le parenchyme pulmonaire, phase hydrique, et l'air, phase gazeuse. L'énergie nécessaire à maintenir les alvéoles ouverts est, de ce fait, considérablement abaissée et grâce à cet agent permet au phénomène physiologique de se produire. Du point de vue chimique, la composition du surfactan est très complexe et encore incomplètement connue. Les composantes essentielles sont :

- une protéine
- une lécithine dipalmitique.

Il semble que cette substance soit produite par les pneumocytes qui libéreraient des granules capables d'intervenir dans des phénomènes de tension superficielle.
Il faut noter que les composantes "du matériel protéinacé" de la protéinose alvéolaire, sont retrouvées dans la composition du surfactan extrait du lavage des poumons normaux (STOEBNER et COLL).

- Dans la protéinose il y a une augmentation de la tension superficielle minimum intra-alvéolaire (vingt à vingt-cinq dynes par centimètres, la normale étant comprise entre cinq et quinze) alors que la tension maximum ne varie guère. Une telle modification (augmentation de la tension minimum sans modification de la tension maximum) ne peut correspondre à une seule hyper-production de surfactan ; en effet le nombre des pneumocytes granuleux est lui aussi augmenté.

Il faut donc admettre, soit que le surfactan élaboré est anormal, ce qui n'est pas le cas après étude du matériel ramené lors des lavages bronchiques, soit que les substances présentes dans l'alvéole rentrent en jeu, par exemple en neutralisant l'action du surfactan. On a constaté que les débris nécrotiques encombrant l'alvéole sont constitués des produits de nécrose cellulaire et de phospholipides dont l'action sur la tension superficielle est connue. On peut donc admettre, que ce sont les produits de dégradation cellulaire qui neutralisent le surfactan normal et ainsi modifient la tension superficielle.

T R A I T E M E N T

Actuellement, ne possédant aucune donnée précise sur l'étiologie de la protéinose alvéolaire, le traitement est purement symptomatique. Mais certains auteurs dont FRAIMOW et DAVIDSON ont publié des cas de guérison confirmée par des biopsies pulmonaires en série.

Les différentes méthodes utilisées sont variables ainsi que les résultats. La guérison obtenue par FRAIMOW semble dûe à l'absorption quotidienne de iodure de potassium, tandis que pour d'autres, cette thérapeutique a été sans effets avec même des accidents d'intolérance. D'autres ont préconisé l'emploi de corticoïdes avec une couverture antibiotique, mais là encore les résultats ont été décevants. Il semble même que l'utilisation des corticoïdes dans cette maladie soit néfaste et en accélère l'évolution en favorisant les surinfections, fongiques notamment.

MAC LAUGHIN et RAMIREZ ont obtenu une stabilisation de la maladie avec effacement total des images radiologiques avec le traitement suivant :

- Alphachymotrypsine I50 unités intra-musculaire,
- Iodure de potassium : 3 Gr/24 H.,
- Prednisone : 30 Mgr/24 H.,
- Trypsine : 50 Mgr/24 H. en aérosol.

La nature lipoprotéique de la substance alvéolaire a amené plusieurs auteurs à utiliser des aérosols, contenant des enzymes protéolitiques tels que :

Streptokinase, streptodornase, trypsine, alphachymotrypsine, ou bien des aérosols avec de l'héparine ou de l'acétylcystéine.

Ces aérosols sont utilisés en pression positive plusieurs fois par jour.

Bien que leur action in vitro ait été vérifiée, il n'y a eu aucune action clinique. Il est donc vraisemblable que l'aérosol n'atteint pas les alvéoles bourrés de substance protéinacée, faute de ventilation.

Les résultats, peu encourageants, des différents moyens thérapeutiques, ont amené RAMIREZ-RIVIERA à pratiquer des "lavages" qui eux, semblent douer d'une réelle efficacité.

. Technique du lavage pulmonaire : prémédiquer le patient comme pour une intervention classique, supprimer le réflexe nauséeux ; puis après anesthésie locale, le malade étant placé sur le côté "à laver", introduire sous le cartilage cricoïde un cathéter dans la trachée, l'extrémité inférieure du cathéter devant se trouver à environ I7 cm du point d'introduction. On vérifiera la position du cathéter sous écran radioscopique après opacification : son extrémité doit se situer à 5 cm en-dessous de la bifurcation bronchique.

I00 Ml de solution salée isotonique contenant soit I25 000 unités de trypsine, soit 5 000 unités d'héparine, sont passés au rythme de 50 à 60 gouttes/minute. Le nettoyage pulmonaire sera pratiqué 4 fois par jour, en mettant le malade dans différentes positions fonction des segments pulmonaires que l'on désire "laver". Le produit de sécrétion ramené sera mis dans des flacons stériles permettant une étude ultérieure.

Pendant le lavage, le poumon opposé sera ventilé avec de l'oxygène pur. La durée des lavages est fonction de l'importance de l'encombrement pulmonaire au moment du début du traitement ; en moyenne, la première série dure de I à 3 mois avec 4 séances quotidiennes. La reprise du traitement peut être nécessaire en cas de réévolution.

Il faut noter que les premiers "lavages" sont mal supportés par le patient et qu'il peut exister des quintes de toux productives associées à une cyanose et une dyspnée intense, mais en général au bout d'une semaine le traitement est bien toléré. Pendant ce traitement, il existe une élévation de la température qui cède après administration d'antibiotiques.

D'après les différents auteurs ayant pratiqué les lavages pulmonaires, en particulier RAMIREZ-RIVIERA, il semble que les solutions salées isotoniques contenant de l'héparine ont une meilleure action que les autres notamment celles contenant un enzyme protéolitique.

En effet, avec l'héparine les produits de sécrétion ramenés sont plus abondants. De plus, des expériences in vitro (RAMIREZ, SCHULTZ, SUTTON) ont montré la supériorité de l'héparine sur la streptokinase et la streptodornase : le contenu alvéolaire est mieux fragmenté et émulsionné. Mais RAMIREZ et CAMPBELL ont aussi obtenu, de très bons résultats avec des solutions d'acétylcystéine de I à 5 % mais de goût et d'odeur désagréables.

La technique du lavage si elle donne l'excellents résultats (après une série de 2 mois : disparition des images pulmonaires, retour à la normale de la lactico-deshydrogénase sérique, et disparition de la dyspnée) n'est pas sans danger, et l'on a décrit des accidents à type d'atélectasie, d'asphyxie par fuite du produit de lavage dans le deuxième poumon, d'hypotension au moment du remplissage.

C O N C L U S I O N

La protéinose alvéolaire est une affection rare se rencontrant avec une très forte prédominance dans le sexe masculin. Elle se manifeste surtout entre 20 et 50 ans. Elle est caractérisée anatomiquement par l'encombrement alvéolaire par une substance complexe, contenant surtout des glucides, des protides mais aussi des lipides.

La cause de cet encombrement alvéolaire n'est pas encore connue : troubles de la fonction macrophagique résultant soit d'un déficit immunitaire, soit d'un trouble de la transformation des pneumocytes granuleux en macrophages ; sur production de macrophages à la suite d'une réaction allergique. Quoiqu'il en soit, la substance alvéolaire est constituée de macrophages et de débris cellulaires provenant de la dégénérescence et de la desquamation cellulaire des pneumocytes granuleux, elle contient aussi des protéines sanguines.

Cette accumulation intra-alvéolaire de substance anormale, P.A.S. positif, contraste avec l'intégrité longtemps conservée des septas inter-alvéolaires dont les lésions ne sont décelables qu'en microscopie électronique.

La manifestation clinique essentielle est une dyspnée d'effort allant croissant. Radiologiquement, cette maladie se présente sous forme d'opacités floconneuses para-hilaires en "ailes de papillon". Du point de vue biologique on insiste actuellement sur l'élévation constante de la lacticodeshydrogénase.

Le diagnostic semble pouvoir être fait à partir de l'étude de l'expectoration où l'on retrouve les mêmes caractéristiques tinctoriales que le matériel intra-alvéolaire, permettant ainsi d'éviter la biopsie pulmonaire.

Enfin, bien que le traitement actuel ne soit pas spécifique, il semble que la technique des "lavages pulmonaires" mise au point aux Etats-Unis donne d'excellents résultats en faisant disparaître la dyspnée, en ramenant le taux de la lacticodeshydrogénase à la normale et en obtenant un nettoyage radiologique.

B I B L I O G R A P H I E

ANDRIOLE V. BALLAS M. WILSON G.- The association of nocardiosis and pulmonar alveolar proteinosis. Ann. Intern. Méd. I964, 60, 266-273.

BALA R.M. SNIDAL D.P.- Pulmonary alveolar proteinosis. A case report and a review of the literature. Dis. Chest. I966, 49, 643-652.

BALIS J.V. DELIVORIA M. CONEN P.E.- Maturation of post natal human lung and the idiopathic respiratory distress syndrom. Lab. Invest. I966, I5, 530-546.

BAMATT F. TOUABI M. CHOFFAT J.M.- Un cas de proteinose alvéolaire chez un enfant. Helv. paediat. Acta, I966, 2I, I53-I59.

BARREL R.G. WALLACE J.P. ANDREWS C.E.- Lung antibodies in patients with pulmonary disease. Amer Rev. resp. Dis. I964, 89, 697-706.

BRUN J. PERRIN-FAYOLLE M. TOMMASI M. QUENTIN R. POZETTO M.- Proteinose alvéolaire mortelle associée à une fibrose pulmonaire (documentation anatomo-clinique). Rev. Lyon Méd. I962, II, 49I-500.

CAMPICHE M. JACCOTTET M. JUILLARD E.- La pneumonose à membranes hyalines. Observation au microscope électronique. Ann. Pae-diat. (Basel). I962, I99, 74-88.

CARLSON D.J. MASON E.W.- Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnosis of probable case by examination of sputum. Amer. J. Clin. Path. I960, 33, 48-54.

CHARPIN J. PAYAN M. LONGEFAIT M. LEBREVIL G. CHRESSET Ph VALADE G. BOUTIN C.- La protéinose alvéolaire. A propos de deux observations. Poumons I966, 22, 9II-924.

DEPIERRE R. ABELANET R. GANTER P. CHOMETTE G. DELARUE J.- Proteinose alvéolaire pulmonaire. Journal Français de Médecine et Chirurgie Thoracique. Tome XVI, n° 4, I962, 447-470.

DELARUE J. DEPIERRE R. ABELANET R. GANTER P. CHOMETTE G. N'GUYEN N'GOC-QUY.- La protéinose alvéolaire du poumon. Presse Méd. I962, 70, 2735-2738.

DELARUE J. GANTER P. ABELANET R.- Protéinose alvéolaire pulmonaire primitive. Etude histologique et histoclinique. Ann. Anat. Path. Avril-Juin I962, 7.

DIVERTIE M.B. BROWN A.L. HARRISSON E.G.- Pulmonary alveolar proteinosis. Two cases studied by electron microscopy. Amer J. Méd. I966, 40, 35I-359.

DOYLE A.P. BALCERZAK S.P. WELLS C.L. CRITTENDEN J.C.- Pulmonary alveolar proteinosis with hematologic disorders. Arch. intern. Méd. I963, II2, 840-946.

DUBUC B. Thèse Méd. Bordeaux I965.

FORD R.M. MACKETT E.- Pulmonary alveolar proteinosis. Dis. Chest. I965, 47, 446-450.

FRAIMOW W. CATHCART R. TAYLOR R.C.- Physiologic and Clinical aspects of pulmonary alveolar proteinosis. Ann. Int. Méd. I960, 52, II77-II95.

GAENSLER E.A. MARKS A. ROBIN E.D.- Description physio-pathologique de la protéinose alvéolaire pulmonaire. Poumon, 1960, 16, 1095-1096.

GONTIER J. Surfactan Ann Méd et Pharm. de Reims, 1968, 5, 62-66.

GOUGH J. Silicose and alveolar proteinosis. Brit. Méd. J. 1967, I-629.

GRALL F. LARROQUE J. MARDEL P. PERSONNE Cl.- Protéinose alvéolaire. Journal Français de Médecine et de Chirurgie Thoracique. 1967, 21, 233-244.

HAMLAOUI. Thèse Méd. Lyon. 1966.

HARLAN W.R. RAMIREZ R.J.- Pathogenesis of pulmonary, alveolar proteinosis. Cli. Res. 1966, 14, 366, In : Ann. Rev. Resp. Dis. 1967, 96, 876.

HAWKINS J.R. SAVARD E.V. RAMIREZ RIVERA J.- Pulmonary alveolar proteinosis. Origin of proteines in pulmonary washing. Ames J. Clin. Méd. 1967, 48, 14-17.

HEPPLESON A.G. - (Nature) Lond. 1967, 213-199.

HILL R. CARLSEN E. ROWLANDS D.- Nocardiose and pulmonary alveolar proteinosis. Ann. Int. Méd. 1964, 60, 275-281.

JOLY J.B.- Surfactan, Concours Médical, 1968, 10, 2067-2076.

KUHN C. GYORKEY F. LEVINE B.E. RAMIREZ R.J.- Pulmonary alveolar proteinosis. A study using enzyme histo chemistery, electromicroscopy and surface tension measurement. Lab. Invest. 1966, 15, 492-509.

LAPLANE et COLL.- Protéinose alvéolaire de l'enfant. Presse Méd. I968, 76, I857-I860.

LARSON R.K. GORDINIER R.- Pulmonary alveolar proteinosis, report of six cases, rewiew of literatur and formulation of a new theory. Ann. Int. Méd. I965, 62, 293-3I2.

LAUGHLIN J.S. RAMIREZ R.J.- Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by pulmonary segmental flooding. Amer Rev. resp. Dis. I964, 89, 745-752.

MIECH G. STOEBNER P. MEUNIER CARUS J. MAIER A. WITZ J.P.- Protéinose alvéolaire. Deux observations avec étude ultra structurale. Sem. des Hop. de Paris, I969, 20, 576-584.

MORETTI G. LEGER M. STAEFEN J. CATANZANO G. FAVAREL-GARRIGUES J. BROUSTET A.- Forme suffocante aigue de protéinose alvéolaire à extension pluriviscérale. Presse Méd. I964, 72, 3I, I849-I853.

NEIMANN N. RAUBER G. DUPREZ A.- Protéinose alvéolaire pulmonaire chez un nourrisson de 1 an. Arch. An. Path. I964, I2, 23I-234.

N'GUYEN NGOC-GUY.- Thèse Méd. Paris. I962.

NICHOLAS J.J. AUCHINLOSS J.M. Jr. AUDOLPH L.- Pulmonary alveolar proteinosis : a case with improuvement after a short course of endobronchial instillations of heparin. Ann. Int. Méd. I965, 62, 358.

OUDET P. ROEGEL E. DELAGE J. MARTIN G.- La protéinose alvéolaire pulmonaire à propos d'un cas vérifié par biopsie pulmonaire. J. Franc. Méd. Chir. Thor. I962, I6, 826-840.

PARIENTE R.- Surfactan pulmonaire. Presse Médicale 26.II.I969.

PARIENTE R. BROUET G.- Le surfactan, Revue du Praticien, I968, I8, 325-332.

PIERON R. DEMAY Cl.- La protéinose alvéolaire et son traitement. Vie Méd. I965, 46, I409-I420.

RAMIREZ-RIVIERA J.- Pulmonary alveolar proteinosis (traitement in case complicated by tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. I967, 95, 49I-495.

RAMIREZ R.J. CAMPBELL G.D.- Pulmonary alveolar proteinosis : endobronchial traitement. Ann. Int. Méd. I965, 63, 429.

RAMIREZ R.J. KREIFER E. and BALL. W.- Broncho-pulmonary lavage in mann. Ann. Int. Méd. I965, 63, 8I9-827.

RAMIREZ RIVIERA J. SAVARD EY. HAWKINS J.F.- Biological effect of pulmonary washing from cases of alveolar proteinosis. Amer. Rev. Resp. Dis. I966, 94, 244-246.

RAMIREZ R.J. SCHULTZ R.B. SUTTON R.E.- Pulmonary alveolar proteinosis : a new technique and rational for treatment. Arch. Int. Méd. I963, II2, 4I9-428.

RAMIREZ R.J. WALENTYNYKA. MAC LAUGHLIN.- Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic, technics and observation. New. Angl. Journal of Médecine. I963, 268-I65.

SIERACKI J.C. HORN R.C. et KAY.- Pulmonary alveolar microlithiasis and pulmonary alveolar proteinosis. Ann. J. Clin. Path. I960, 34, 352.

SINDER J.M. WILNER F.M. LEWIS B.M.- Cardio-pulmonary physiology in a case of pulmonary alveolar proteinosis. Ann. Int. Méd. I960, 52, I3I8-I327.

STANSIFIER D. BOURGEOIS C.- Pulmonary alveolar proteinosis histochimical observations J. Clin. Path. I965, 44, 539-545.

STOEBNER P. MIECH G. LEFAKIS P. MAIER A. WITZ J.P. LE GALY.- avec la collaboration technique de PLATT L. HUNZINGER R.- Ultra structure du poumon dans la protéinose alvéolaire. A propos de 2 cas. Ann. Ana. Path. I967, I2, 3, 287-3I0.

SUTNICKA I. SOLOFF L.A.- Pulmonary artériel occlusion and surfactan production in humans. Ann. Int. Méd. I967, 67, 549-554.

TALEGHAMI FAR M. BARBER J.B. SAMPJON C. HARDEN K.A.- Cerebral nocardiosis and alveolar proteinosis. Amer. Rev. Resp. Dis. I964, 89, 56I-565.

TIERNEY D.F.- Pulmonary surfactan in health and disease. Dis. Chest. I965, 47, 253-259.

TURIAF J. CHABOT J. BASSET F. GAY J. FOURESTIER M.- Protéinose alvéolaire à évolution spontanément résolutive. Poumon. I966, 22, 383-399.

VIDONE R.A. HOFFMANN L. HUKILL P.B. NESBITT K.A. Mc MAHON F.J.- The diagnostic of pulmonary alveolar proteinosis by sputum examination. Dis. Chest. I966, 326-332.

WALTERS M.N. PAPADIMITRIOU J.M. SHILKIN K.B.- Inflammation induced by dimethyl sulfoxide I. Ultra structural investigation of pré-inflammatory phase. Expl. Mal. Path. I967, 6, I06-II7.

IMP. HORRY — 928-00-89 PALAISEAU